Раеном



Код АТХ:

- C01EB17

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ивабрадин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые, с двумя V-образными рисками для деления на боковых сторонах, с гравировкой "СК3" на одной стороне; на поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

	1 таб.
ивабрадина гидробромид	5.863 мг,
что соответствует содержанию ивабрадина	5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 44.607 мг, маннитол - 44.53 мг, мальтодекстрин - 3 мг, кроскармеллоза натрия - 1 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.5 мг, магния стеарат - 0.5 мг.

Состав оболочки: Опадрай розовый - 3 мг (поливиниловый спирт - 1.05 мг, тальк - 0.716 мг, титана диоксид - 0.705 мг, макрогол-3350 - 0.36 мг, метакриловой кислоты сополимер (тип С) - 0.12 мг, краситель железа оксид желтый - 0.038 мг, краситель железа оксид красный - 0.007 мг, натрия гидрокарбонат - 0.004 мг).

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "СК4" на одной стороне; на поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

	1 таб.
ивабрадина гидробромид	8.795 мг,
что соответствует содержанию ивабрадина	7.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 41.675 мг, маннитол - 44.53 мг, мальтодекстрин - 3 мг, кроскармеллоза натрия - 1 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.5 мг, магния стеарат - 0.5 мг.

Состав оболочки: Опадрай розовый - 3 мг (поливиниловый спирт - 1.05 мг, тальк - 0.716 мг, титана диоксид - 0.705 мг, макрогол-3350 - 0.36 мг, метакриловой кислоты сополимер (тип С) - 0.12 мг, краситель железа оксид желтый - 0.038 мг, краситель железа оксид красный - 0.007 мг, натрия гидрокарбонат - 0.004 мг).

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антиангинальный препарат, замедляющий сердечный ритм. Механизм действия ивабрадина заключается в избирательном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС.

Ивабрадин оказывает избирательное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

Ивабрадин может также взаимодействовать с Ih каналами сетчатки глаза, сходными по строению с If каналами сердца, участвующими в механизмах временной адаптации системы зрительного восприятия путем изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы.

При провоцирующих обстоятельствах (например, резкое изменение интенсивности освещения в зоне зрительного поля) частичное ингибирование Ih каналов ивабрадином приводит к феномену изменения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля.

Основной фармакологический эффект ивабрадина - дозозависимое урежение ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза/сут и выявил тенденцию к достижению эффекта плато (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы препарата), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд./мин).

При применении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10-15 уд./мин как в покое, так и при физической нагрузке, в результате этого снижается работа сердца и потребность миокарда в кислороде.

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не оказывает отрицательного инотропного эффекта) и процесс реполяризации желудочков. В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердно-желудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированные интервалы QT. В исследованиях у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ 30-45%) было показано, что ивабрадин не влияет на сократительную способность миокарда.

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза/сут улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3-4 недели лечения. Эффективность была подтверждена и для дозы 7.5 мг 2 раза/сут. Дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 мг до 7.5 мг 2 раза/сут был установлен в сравнительном исследовании с атенололом. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 мин через 1 мес применения ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза/сут, при этом после дополнительного 3-месячного курса применения ивабрадина внутрь в дозе 7.5 мг 2 раза/сут отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 сек. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина также была подтверждена у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность ивабрадина при применении в дозах 5 мг и 7.5 мг 2 раза/сут отмечалась в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала развития приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм) и сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70%. Применение ивабрадина 2 раза/сут обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 ч.

У пациентов, принимавших ивабрадин, показана дополнительная эффективность в отношении всех показателей нагрузочных проб при добавлении к максимальной дозе атенолола (50 мг) на спаде его терапевтической активности (через 12 ч после приема внутрь).

Не выявлено улучшение показателей эффективности ивабрадина при добавлении к максимальной дозе амлодипина на спаде его терапевтической активности (через 12 ч после приема внутрь), в то время как на максимуме активности амлодипина (через 3-4 ч после приема внутрь) была доказана дополнительная эффективность ивабрадина.

В исследованиях клинической эффективности ивабрадина его терапевтическое действие полностью сохранялось в течение 3-4 мес терапии. Во время лечения не было отмечено признаков снижения эффективности, а после прекращения лечения синдрома отмены не наблюдалось. Антиангинальный и антиишемический эффекты ивабрадина были связаны как с дозозависимым урежением ЧСС, так и со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС×систолическое АД) как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели АД и ОПСС было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было отмечено у пациентов, которые принимали ивабрадин как минимум в течение 1 года. Влияния на углеводный обмен и липидный профиль при этом не наблюдалось.

У пациентов с сахарным диабетом показатели эффективности и безопасности ивабрадина были сходными с таковыми в общей популяции.

Не выявлено различий между группами пациентов, принимавших ивабрадин на фоне стандартной терапии, и у пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого жердочка (ФВЛЖ менее 40%), 86.9% которых получали бета-адреноблокаторы и плацебо, по суммарной частоте летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или ухудшения течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в подгруппе пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин показано снижение частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда на 36% и частоты реваскуляризации на 30%.

У пациентов со стенокардией напряжения на фоне применения ивабрадина отмечено снижение относительного риска наступления осложнений (частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или ухудшения течения ХСН) на 24%. Отмеченное терапевтическое преимущество достигается, в первую очередь, за счет снижения частоты госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда на 42%.

Снижение частоты госпитализации по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд./мин еще более значимо и достигает 73%. В целом, отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II-IV ФК по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35% показано клинически и статистически значимое снижение относительного риска наступления осложнений (частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН) на 18%. Абсолютное снижение риска составило 4.2%. Выраженный терапевтический эффект наблюдался через 3 мес от начала терапии ивабрадином.

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН наблюдалось независимо от возраста, пола, функционального класса ХСН, применения бета-адреноблокаторов, ишемической или неишемической этиологии ХСН, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии в анамнезе.

Пациенты с симптомами ХСН с синусовым ритмом и с ЧСС не менее 70 уд./мин получали стандартную терапию, которая включала бета-адреноблокаторы (89%), ингибиторы АПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II (91%), диуретики (83%) и антагонисты альдостерона (60%).

Показано, что применение ивабрадина в течение 1 года может предотвратить один летальный исход или одну госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием на каждые 26 пациентов, принимающих препарат. На фоне применения ивабрадина показано улучшение функционального класса ХСН по классификации NYHA.

У пациентов с ЧСС 80 уд./мин отмечено урежение ЧСС в среднем на 15 уд./мин.

Фармакокинетика

Ивабрадин представляет собой S-энантиомер без признаков биоконверсии (по данным исследований in vivo). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное ивабрадина.

Всасывание

После приема внутрь ивабрадин быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 ч после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет приблизительно 40% вследствие эффекта "первого прохождения" через печень. Прием пищи увеличивает время всасывания приблизительно на 1 ч и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20% до 30%. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 70%. V_d в равновесном состоянии - около 100 л. C_{max} в плазме крови при длительном применении в рекомендуемой дозе 5 мг 2 раза/сут составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации = 29%). Средняя C_{ss} в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации = 38%).

Фармакокинетика ивабрадина является линейной в диапазоне доз от 0.5 до 24 мг.

Метаболизм

Ивабрадин преимущественно метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием изофермента CYP3A4. Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40% дозы ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит с вовлечением изофермента CYP3A4. Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. В то же время, одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами или индукторами цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови.

Выведение

$T_{1/2}$ ивабрадина составляет, в среднем, 2 ч (70-75% AUC), эффективный $T_{1/2}$ - 11 ч. Общий клиренс составляет приблизительно 400 мл/мин, почечный клиренс - около 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) не имеют существенных различий в группах пациентов в возрасте 65 лет и старше, 75 лет и старше и общей популяции пациентов.

Влияние почечной недостаточности (КК от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, т.к. лишь около 20% ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита на 20% больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) ограничены и не позволяют оценить показатели фармакокинетики препарата у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) на данный момент отсутствуют.

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами ивабрадина позволил установить, что урежение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и активного метаболита S18982 в плазме крови при применении в дозах до 15-20 мг 2 раза/сут. При более высоких дозах препарата замедление сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению плато. Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Показания к применению:

Стабильная стенокардия

Терапия стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом:

— при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;

— в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

Хроническая сердечная недостаточность

— для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с ухудшением течения ХСН) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин.

Относится к болезням:

- Сердечная недостаточность
- Синусит
- Стенокардия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных компонентов препарата;

— брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд./мин (до начала лечения));

— кардиогенный шок;

— острый инфаркт миокарда;

— тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.);

— печеночная недостаточность тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— СССУ;

— синоатриальная блокада;

— наличие искусственного водителя ритма;

— нестабильная стенокардия;

— AV-блокада III степени;

— одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами протеазы ВИЧ (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон;

— одновременное применение с блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась);

— дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы.

С осторожностью следует назначать препарат при печеночной недостаточности средней степени (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 15 мл/мин); врожденном удлинении интервала QT; одновременном применении лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT; одновременном применении умеренных ингибиторов и индукторов CYP3A4 и грейпфрутового сока; одновременном применении с калийнесберегающими диуретиками; бессимптомной дисфункции левого желудочка; AV-блокаде II степени; недавно перенесенном инсульте; ХСН IV функционального класса по классификации NYHA; пигментной дегенерации сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальной гипотензии; пациентам в возрасте старше 75 лет.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь 2 раза/сут, утром и вечером, во время приема пищи.

Решение о начале терапии и титровании доз необходимо принимать при регулярном контроле ЧСС, ЭКГ.

При *стабильной стенокардии* рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Через 3-4 недели применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут).

Если на фоне терапии препаратом Раеном ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), дозу препарата Раеном необходимо уменьшить (например, до 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут). Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, прием препарата Раеном следует прекратить.

Если на фоне проводимой терапии симптомы стенокардии сохраняются в течение 3 мес, лечение препаратом необходимо прекратить.

При *хронической сердечной недостаточности* рекомендуемая начальная доза препарата Раеном составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Лечение следует начинать только у пациентов со стабильной ХСН. После 2 недель применения суточная доза препарата Раеном может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин.

В случае если ЧСС стабильно не более 50 уд./мин или в случае появления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд./мин, рекомендуется применять препарат Раеном в дозе 5 мг 2 раза/сут.

Если в процессе терапии ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы выраженной брадикардии, для пациентов, принимающих препарат в дозе 5 мг 2 раза/сут или 7.5 мг 2 раза/сут, дозу препарата следует снизить.

Если у пациентов, получающих препарат Раеном в дозе 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут или 5 мг 2 раза/сут, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин, доза препарата может быть увеличена.

Если ЧСС не более 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата Раеном следует прекратить.

Для **пациентов в возрасте 75 лет и старше** рекомендуемая начальная доза препарата составляет 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата.

У **пациентов с нарушением функции почек при КК более 15 мл/мин** рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). Через 3-4 недели применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут). У **пациентов с КК менее 15 мл/мин** препарат следует применять с осторожностью (из-за недостаточного количества клинических данных).

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется назначать препарат Раеном в обычной дозе. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). Через 3-4 недели применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Раеном у **пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью)**. Препарат Раеном противопоказан **пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)**, поскольку нет данных о применении ивабрадина у данной группы пациентов (можно ожидать существенного увеличения концентрации ивабрадина в плазме крови).

Побочное действие:

Наиболее частые побочные эффекты ивабрадина, брадикардия и фотопсия, носили дозозависимый характер и были обусловлены механизмом его фармакологического действия.

Нежелательные побочные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Со стороны нервной системы: часто - головная боль (особенно в первый месяц терапии), головокружение, возможно связанное с брадикардией; нечасто - вертиго, спазмы мышц; частота неизвестна - обморок, возможно связанный с брадикардией.

Со стороны органа зрения: очень часто - изменения световосприятия (фотопсия[1]); часто - нечеткость зрения; частота неизвестна - диплопия, нарушения зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - брадикардия[2], AV-блокада I степени, желудочковая экстрасистолия, кратковременное повышение АД; нечасто - ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, удлинение интервала QT на ЭКГ; очень редко - фибрилляция предсердий, AV-блокада II-III степени, СССУ; частота неизвестна - чрезмерное снижение АД, возможно связанное с брадикардией.

Далее указаны нежелательные явления, выявленные в клинических исследованиях, которые встречались с одинаковой частотой как в группе пациентов, получавших ивабрадин, так и в контрольной группе, что предполагает их связь с заболеванием как таковым, а не с приемом ивабрадина: синусовая аритмия, стенокардия, в т.ч. нестабильная стенокардия, мерцательная аритмия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда и желудочковая

тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - тошнота, запор, диарея.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - спазмы мышц.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна - кожная сыпь, зуд, эритема.

Аллергические реакции: частота неизвестна - ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны лабораторных и инструментальных исследований: нечасто - гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Прочие: частота неизвестна - астения, повышенная утомляемость, недомогание, возможно связанные с брадикардией.

[1] Фотопсия - преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцируются резким изменением интенсивности освещения в зоне зрительного поля. Чаще всего фотопсия появлялась в первые 2 мес терапии с последующим повторением. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Фотопсия исчезала на фоне терапии или после ее завершения.

[2] Брадикардия наблюдалась чаще в первые 2-3 мес терапии, и только у некоторых пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС не более 40 уд./мин.

Передозировка:

Симптомы: передозировка ивабрадина может приводить к выраженной и продолжительной брадикардии.

Лечение: терапия выраженной брадикардии - симптоматическая, проводится в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с в/в введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка искусственного водителя ритма.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата Раеном противопоказано при беременности. В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении ивабрадина при беременности. В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции в период лечения препаратом Раеном.

Применение препарата Раеном противопоказано в период кормления грудью. Сведения о выделении ивабрадина с грудным молоком отсутствуют. В исследованиях на животных было показано, что ивабрадин выделяется с грудным молоком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Нежелательные комбинации

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

- антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон);

- лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT, не относящиеся к антиаритмическим средствам (например, пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для в/в введения).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных препаратов, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости одновременного применения данных препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ.

Изофермент CYP3A4

Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 и является очень слабым ингибитором

данного цитохрома. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (мощных, умеренных и слабых ингибиторов) изофермента CYP3A4. В то же время, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Было установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 снижают концентрацию ивабрадина в плазме крови.

Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии.

Противопоказанные комбинации

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол); антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин); ингибиторы протеазы ВИЧ (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 - кетоконазол (200 мг 1 раз/сут) или джозамицин (по 1 г 2 раза/сут) - повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (препаратов, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд./мин. Применение данных комбинаций противопоказано.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Применение ивабрадина в комбинации с *другими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4* (например, флуконазолом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 60 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина - 2.5 мг 2 раза/сут. Необходим контроль ЧСС.

Одновременное применение с *индукторами изофермента CYP3A4*, такими как рифампицин, барбитураты, фенитоин и растительные средства, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), может привести к снижению концентрации в плазме крови и активности ивабрадина и потребовать подбора более высокой дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный, было отмечено двукратное снижение AUC ивабрадина. В период терапии препаратом Раеном следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих зверобой продырявленный.

Следует с осторожностью применять препарат одновременно с калийнесберегающими диуретиками (диуретики группы тиазидов и "петлевые" диуретики), т.к. гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинения интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.

Комбинированное применение с другими лекарственными препаратами

Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих лекарственных средств: ингибиторов протоновой помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторов ФДЭ5 (например, силденафил), ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатин), БМКК - производных дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, лацидипин), дигоксина и варфарина. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонгированного действия, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, фибратами, ингибиторами протоновой помпы, гипогликемическими средствами для приема внутрь, ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантными средствами. Применение вышеперечисленных лекарственных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

Прочие виды взаимодействия, требующие осторожности при совместном применении

На фоне приема грейпфрутового сока отмечалось двукратное повышение концентрации ивабрадина в плазме крови. В период терапии препаратом Раеном по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Особые указания и меры предосторожности:

Нарушение сердечного ритма

Ивабрадин неэффективен для лечения или профилактики аритмий. Его эффективность снижается на фоне развития

тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Препарат Раеном не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла.

Во время терапии препаратом Раеном следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). По клиническим показаниям (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярный сердечный ритм) в текущий контроль следует включать ЭКГ.

Риск развития фибрилляции предсердий может быть выше у пациентов с ХСН, принимающих препарат Раеном. Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса. Пациенты с ХСН и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под контролем.

Применение у пациентов с брадикардией

Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд./мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), дозу препарата следует уменьшить. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Раеном следует прекратить.

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Раеном совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано. При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК, производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не установлено, что комбинированное применение с БМКК повышает эффективность ивабрадина.

Инсульт

Не рекомендуется назначать препарат Раеном сразу после перенесенного инсульта, т.к. данные по применению препарата в этот период отсутствуют.

Функции зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. До настоящего времени не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза. Однако данных о влиянии ивабрадина на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) нет. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей инструкции, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Раеном. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат Раеном следует принимать с осторожностью.

Артериальная гипотензия

Раеном следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипотензией (из-за недостаточного количества клинических данных).

Раеном противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) - сердечные аритмии

Увеличение риска развития выраженной брадикардии на фоне применения ивабрадина при проведении фармакологической кардиоверсии с целью восстановления синусового ритма не было доказано. Однако, вследствие недостаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата Раеном следует прекратить за 24 ч до ее проведения.

Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT

Препарат Раеном не следует применять при врожденным синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, способными удлинять интервал QT. При необходимости одновременного применения таких препаратов необходим строгий контроль ЭКГ. Урежение ЧСС вследствие применения препарата Раеном может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт".

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется переход на другой антигипертензивный препарат

При изменении гипотензивной терапии у пациентов с ХСН, принимающих препарат Раеном, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени.

Хроническая сердечная недостаточность

Перед решением вопроса о применении препарата Раеном течение сердечной недостаточности должно быть стабильным. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Раеном у пациентов с ХСН IV функционального класса по классификации NYHA из-за ограниченных данных по применению препарата у этой категории пациентов.

Печеночная недостаточность средней степени

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию препаратом Раеном следует проводить с осторожностью.

Почечная недостаточность тяжелой степени

При почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 15 мл/мин) терапию препаратом Раеном следует проводить с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Препарат Раеном содержит лактозу, поэтому не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы и синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Ивабрадин не влияет на способность к управлению транспортными средствами и выполнению работ, требующих высокой скорости психомоторных реакций. Однако следует помнить о возможности появления фотопсии при резком изменении интенсивности освещения, особенно при управлении транспортными средствами в ночное время.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Raenom